

Die Darstellung weiterer Monoacipiperazine, die Spaltung derselben durch Anlagerung von Wasser, welche mittelst alkoholischen Kali's glatt zu verlaufen scheint, sowie die Oxydation derselben soll später beschrieben werden.

340 C. A. Bischoff und O. Nastvogel: Ueber α - γ -Diacipiperazine.

(Mitgetheilt von C. A. Bischoff.)

[Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium des Polytechnikums zu Riga.]
(Eingegangen am 3. Juli; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

Von den Diacipiperazinen sind diejenigen, welche nach der oben gegebenen Nomenclatur als α - γ -Derivate zu bezeichnen sind, am leichtesten zugänglich. Als die einfachste Methode zur Darstellung derselben erscheint diejenige, welche auf der Wasserabspaltung aus den betreffenden Glycinen beruht.

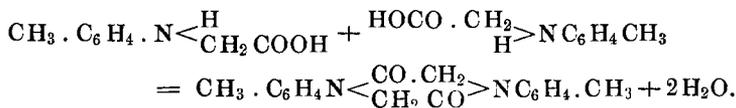
Abenius hat nachgewiesen, dass das Phenylglycinanhydrid Meyer's, $C_6H_5 \cdot N \begin{matrix} \diagup CH_2 \\ | \\ \diagdown CO \end{matrix}$, identisch ist mit dem von Abenius und Widman aus Bromacetanilid, sowie aus Chloracetylphenylglycin erhaltenen Piazin, $C_6H_5 \cdot N \begin{matrix} CH_2 CO \\ | \\ CO \cdot CH_2 \end{matrix} > N C_6H_5$.

Da sich Abenius das Studium dieser Diacipiazine vorbehielt, hätte ich keinen Grund gehabt, mich gleichfalls damit zu beschäftigen, sondern meine begonnenen Versuche abgebrochen, wenn nicht die erste ausführlichere Mittheilung von Abenius und Widman über das Diorthotolyldiacipiperazin Angaben aufgewiesen hätte, die ich nicht mit meinen Beobachtungen vereinigen konnte. Nach Abenius und Widman¹⁾ soll nämlich durch Erhitzen des Orthotolylglycins neben andern von ihnen als Methyltoluidin und Ditolylharnstoff erkannten Producten ein braungefärbtes Glas resultiren, aus welchem kein dem erwarteten und von ihnen auf anderem Wege dargestellten Diacipiperazin ähnliches Präparat isolirt werden konnte.

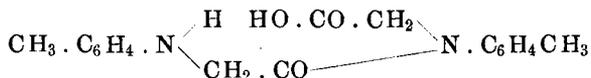
Nach unseren Beobachtungen haben nun zahlreiche Versuche, die theilweise von Hrn. stud. Silpert ausgeführt wurden, ergeben, dass

¹⁾ Journ. für prakt. Chem. 38, 303.

das Orthotolylglycin in normaler Weise sich in das zugehörige Piazin gemäss folgender Gleichung überführen lässt:



Das erforderliche Glycin wurde in reichlicher Ausbeute erhalten, wenn 100 g Monochloressigsäure mit 120 g wasserhaltigem Natriumacetat gemischt und sodann 100 g Tolidin hinzugefügt wurden. Sobald im Wasserbad alles geschmolzen war, wurden 120 ccm Wasser zugefügt und so lange erwärmt, bis die obere Oelschicht keine Volumzunahme mehr zeigte und ein herausgenommener Tropfen sofort erstarrte. Das Tolyglycin zeigte alle bekannten Eigenschaften und schmolz zwischen 149 und 150°. Als dieses Glycin im Oelbad in einem Retörtchen erhitzt wurde, während gleichzeitig ein Wasserstoffstrom hindurch geleitet wurde, war die Entwicklung von Kohlensäure, sowie das Auftreten öligler Destillationsproducte sehr gering, wenn man die Temperatur so lange auf ungefähr 150° hielt, als noch Wasserabspaltung zu bemerken war. Erst als letztere aufhörte, gingen wir mit der Temperatur höher, zuletzt auf 220°, wobei eine weitere Abspaltung von Wasser deutlich wahrgenommen werden konnte. Ich vermute, dass bei einer derartigen Leitung des Processes, der ebenso im Kohlensäurestrom sich abspielt, die Reaction in zwei Phasen erfolgt, indem als Zwischenproduct die Säure



auftritt, welche ohne tiefere Zersetzung glatt in das Piazin übergeht, während bei raschem Erhitzen, wie es wahrscheinlich von Abenius und Widman angewandt wurde, der Zerfall des Glycins in weitere Spaltungsproducte eintritt.

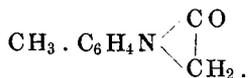
Die hinterbliebene, hellgefärbte, glasige Masse ging beim Durchrühren mit Aether in ein weisses Pulver über, welches man nur einmal in Chloroform zu lösen und durch Alkohol zu fällen hat, um das reine Piperazin zu erhalten. Die letzten Spuren von noch etwa unzersetztem Glycin konnten durch Auskochen mit Ammoniak leicht entfernt werden. Das Auskochen wurde so lange fortgesetzt, bis eine Probe Silberlösung nicht mehr reducirte (Glycinreaction).

Das so erhaltene *o*-Ditolyl- α - γ -diacipiperazin,



zeigte alle Eigenschaften, welche Abenius und Widman von dem auf anderem Wege erhaltenen Producte angeben. Bedenkt man, dass

der Schmelzpunkt des nicht methylirten Productes bei 263°, derjenige der methylirten Paraverbindung bei 253° liegt, so könnte man versucht sein zu glauben, das Orthoprodukt mit dem Schmelzpunkt 160° hätte möglicherweise die einfache Formel:



Obwohl schon die Spaltung zu einer Säure, die mit dem oben genannten hypothetischen Zwischenproduct identisch sein muss, für die Verdoppelung der Formel spricht, ebenso wie die sonstigen von Abenius und Widman gemachten Angaben, so haben wir trotzdem die Bestimmung des Moleculargewichtes durch die Gefrierpunktsniedrigung nicht unterlassen zu sollen geglaubt.

Das bei 159—160° schmelzende *o*-Ditolyl- α - γ -diacipiperazin war in Wasser und Aether, sowie in Ligroin unlöslich, leichtlöslich dagegen in heissem Alkohol und Benzol, und schon in der Kälte löslich in Aceton und in Eisessig.

Die Zahlen, welche wir fanden, waren die folgenden:

	Berechnet	Gefunden			
		I.	II.	III.	IV.
C	73.5	73.9	73.7	—	— pCt.
H	6.1	6.2	6.3	—	— »
N	9.5	—	—	10.3	10.1 »
		in Eisessig		in Benzol	
Mol.-Gew.	294	315.8—335.5—348.7		331.0—338.8	

Zur Bestätigung der Vermuthung, dass die Art des Erhitzens bei den Glycinen entweder zur Abspaltung von Wasser (Piazinbildung) oder zur Abspaltung von Kohlensäure (Entstehung secundärer Basen) führe, wählten wir das bisher nicht bekannte *p*-Aethoxyphenylglycin. Dasselbe wurde dargestellt aus dem oben erwähnten salzsauren Phenetidin. Es war überflüssig, daraus erst die Base zu isoliren. Als 17 g salzsaures Salz in 50 ccm Wasser gelöst und mit 9.4 g Chloressigsäure, in der gleichen Menge Wasser gelöst, versetzt worden waren, trat auf Zusatz von soviel Natronlauge, dass eben die Chloratome des Salzes und der Chloressigsäure gebunden wurden, eine Reaction ein, welche nach einhalbstündigem Kochen beendet war. Die Masse reagirte fast neutral. Es wurde in der Siedehitze filtrirt, worauf sich aus dem Filtrat schneeweisse Krystalle absetzten, welche sich als das erwartete

p-Aethoxyphenylglycin, $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2\text{COOH}$, erwiesen.

Die Krystalle waren in Ammoniak leicht löslich und wurden durch Essigsäure aus dieser Lösung wieder ausgeschieden. Die ammonia-

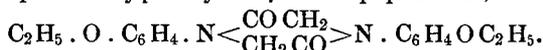
kalische Lösung reducirte Silbersolution unter Spiegelbildung. Die wässrig-alkoholische Lösung gab mit Eisenchlorid eine höchst intensive, blauviolette Färbung, welche als sicherste Reaction noch minime Mengen der Verbindung nachzuweisen gestattet. Das Glycin scheint mit Wasser zu krystallisiren, der anfangs bei 120—125° beobachtete Schmelzpunkt stieg bei wiederholter Krystallisation aus siedendem Wasser schliesslich auf 163°.

	Berechnet	Gefunden
C	61.6	61.5 pCt.
H	6.7	6.8 »

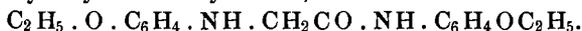
Durch verschiedene Versuche wurde quantitativ ermittelt, dass bei raschem Erhitzen auf höhere Temperaturen die Abspaltung von Kohlensäure viel reichlicher eintrat, als bei langsamem Erhitzen. Von den Producten, welche beim Erhitzen des *p*-Aethoxyphenylglycins entstanden, sind die folgenden isolirt worden:

1. *p*-Aethoxymethylanilin, $C_2H_5 \cdot O \cdot C_6H_4NH \cdot CH_3$.

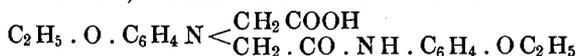
2. Di-*p*-äthoxyphenyl- α - γ -diacipiperazin,



3. Glycolyldiäthoxyanilid,



4. Eine Säure, welcher vermuthlich die Constitution



zuertheilt werden muss.

Zur Trennung dieser Substanzen wurde folgender Weg eingeschlagen:

Nachdem im Oelbad im Wasserstoffstrom bei einer Temperatur von 260° keine Wasserabspaltung mehr bemerkbar war, wurde die Temperatur des Bades auf 300° erhöht und das dabei übergehende Oel besonders aufgefangen.

Bei der Rectification ging fast alles zwischen 250 und 252° C. bei 767 mm über. Die Fraction vom Siedepunkt 251° ergab bei der Analyse die für die Formel

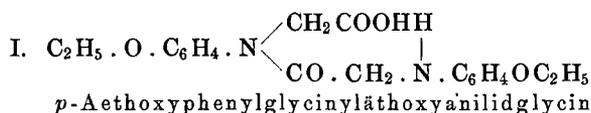


erwarteten Werthe:

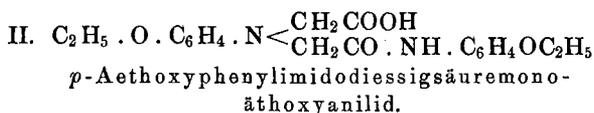
	Berechnet	Gefunden	
		I.	II.
C	71.5	71.1	— pCt.
H	8.6	8.6	— »
N	9.3	—	9.4 »

Diese secundäre Base färbte sich ausserordentlich rasch, auch im verschlossenen Gefäss dunkel. Sie gab ein in farblosen Nadeln aus

concentrirter Salzsäure krystallisirendes Chlorhydrat, war in Wasser schwer, in Alkohol und Aether dagegen leicht löslich. Durch letzteren konnte sie auch dem Piperazin entzogen werden, welches in der Retorte als braungefärbte Masse zurückgeblieben war. Durch wiederholtes Waschen mit Aether gingen die letzten Reste der secundären Base nebst braunen verharzenden Oelen in Lösung, so dass schliesslich eine zwischen 170—200° schmelzende farblose Krystallmasse zurückblieb. Diese Krystallmasse wurde mit verdünnter Ammoniaklösung wiederholt ausgekocht. Beim Ansäuern der ammoniakalischen Filtrate fielen farblose Krystalle, welche durch Umkrystallisiren aus Alkohol nicht zu constantem Schmelzpunkt zu bringen waren. Die Eisenchloridreaction liess die Anwesenheit von unzersetzttem Glycin erkennen, welches schliesslich durch Auskochen mit Wasser vollständig entfernt werden konnte. Der in heissem Wasser unlösliche Körper wurde in Ammoniak gelöst, durch Salzsäure gefällt und zuletzt aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt. Der Schmelzpunkt lag bei 157° C. Die alkoholisch-wässrige Lösung dieser Säure wurde durch Eisenchlorid nicht gefärbt. Der Umstand, dass dieser Körper ein Erhitzen auf 260—300° ertragen hatte, ohne in das Piazin überzugehen, kann dafür sprechen, dass ihm nach dem weiter unten von Hrn. Hausdörfer mitgetheilten Verhalten einer analogen Verbindung die zweite der hier angeführten Formeln zukommt:

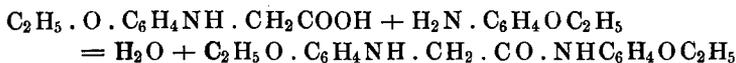


oder



	Berechnet	Gefunden
C	64.5	63.85 pCt.
H	6.4	6.7 »

Die in Ammoniak ungelöst gebliebenen Antheile wurden durch häufig wiederholtes Ausziehen mit Alkohol verschiedener Concentration in zwei Körper zerlegt; der in Alkohol leichter lösliche erwies sich als das Glycolyldiäthoxyanilid, welches zum Vergleich auch aus dem Glycin durch Einwirkung von Phenetidin nach der Gleichung



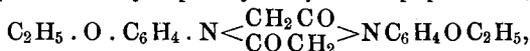
dargestellt wurde.

Berechnet		Gefunden	
		I.	II.
C	68.8	68.9	— pCt.
H	7.0	7.2	— „
N	8.9	—	8.9 „

Dieses Anilid krystallisirt aus Benzol in glänzenden, flächenreichen, wohlausgebildeten Tafeln und schmilzt zwischen 139 und 140° C. In Salzsäure ist dasselbe verhältnissmässig schwer löslich.

Der letzte Körper, welcher schwer zu reinigen war und sich bis dahin als in allen angewandten Lösungsmitteln unlöslich erwiesen hatte, war das gesuchte Piperazin. Dasselbe wurde gereinigt durch Umkrystallisiren aus einem Gemisch von Chloroform und Alkohol. Dieses

p-Diäthoxydiphenyl- α - γ -diacipiperazin,

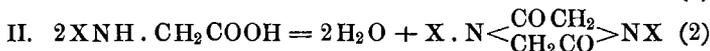


schmolz bei 265° und stellte seidenglänzende, weiche Nadeln dar, welche in den gewöhnlichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich waren.

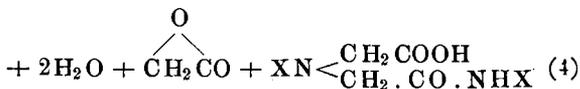
Berechnet		Gefunden	
C	67.8	67.6	pCt.
H	6.2	6.3	„

Das Auftreten eines Harnstoffes¹⁾ vermochten wir nicht zu constatiren.

Aus dem Angeführten geht hervor, was auch die folgenden Mittheilungen bestätigen, dass beim Erhitzen der Glycine sich zwei Vorgänge abspielen:



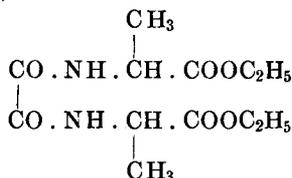
Die Bildung des Anilides und der Anilidosäure dagegen kann vorläufig nicht als aufgeklärt angesehen werden, da es nicht gelungen ist, das erwartete Glycolid, resp. die Glycolsäure zu isoliren, welche nach folgender Gleichung hätte entstehen sollen:



Ein besonderes Interesse verdienen jene Acipiperazine, welche im Piazinring Alkylgruppen enthalten. Waren dieselben leicht darstellbar, so konnte ihr Studium namentlich beitragen zur Aufklärung

¹⁾ Abenius und Widman, Journ. für prakt. Chem. 38, 303.

geometrisch isomerer Verhältnisse, bei welchen die die Isomerie bedingenden asymmetrischen Kohlenstoffatome nicht wie in den leicht zugänglichen substituirten Bernsteinsäuren direct mit einander verbunden, sondern durch andere Reste mit einander verkettet waren. Ein einschlägiger Fall ist bereits bekannt. Die beiden als α - und β -Modificationen von Schiff¹⁾ beschriebenen Oxaldiamidopropionsäurediäthylester,



von denen der eine bei 152—154°, der andere bei 125—127° schmilzt und welche nebeneinander bei der Einwirkung von Oxaläther auf Alanin entstehen, sind wohl als geometrisch isomer im selben Sinne wie die bekannten beiden symmetrischen Dimethylbernsteinsäuren anzusehen.

Aus der folgenden Mittheilung ist ersichtlich, dass ähnliche Isomerieverhältnisse auch in der Piazingruppe vorzuliegen scheinen, wenn auch der gegenwärtige Stand der Arbeit wegen der mühsamen Trennung der Producte noch nicht mit der wünschenswerthen Bestimmtheit die Bestätigung der gehegten Erwartung aussprechen lässt.

341. O. Nastvogel: Ueber Homologe des Diphenyl- α - γ -diacipiperazins.

[Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium des Polytechnikums zu Riga.]

(Eingegangen am 3. Juli; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

Seitdem die α -bromirten Fettsäureester durch die von Volhard, Zelinsky und Bischoff verbesserte Hell'sche Methode leicht zugänglich geworden sind, schien es am zweckmässigsten die zur Ueberführung in die Piperazine erforderlichen α -Anilidopropionsäure und α -Anilidobuttersäuren durch Vermittelung ihrer Ester darzustellen. Auf Veranlassung des Hrn. Prof. Dr. C. A. Bischoff habe ich auf Grund der zuvor niedergelegten Entwicklungen die folgenden Versuche angestellt.

¹⁾ Diese Berichte XVII, 403, 1033; XVIII, 490.